

NUOVE LINEE GUIDA ESE PER IL *FOLLOW-UP* DI FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Recentemente sono state pubblicate le linee guida (LG) (1) per la gestione a lungo termine dei pazienti operati per feocromocitoma e paraganglioma (PPGL), il cui trattamento di scelta è nella maggior parte dei casi quello chirurgico.

Dopo resezione del tumore primario, questi pazienti sono a rischio di persistenza - a causa della resezione incompleta del tumore o per dispersione di cellule tumorali - o di nuovi eventi, quali la recidiva - definita come ricomparsa di malattia, locale o a distanza, dopo eradicazione completa della malattia primaria - o la comparsa di nuovi tumori (feocromocitoma controlaterale o paraganglioma in sede diversa dal primo). In entrambi i casi, la diagnosi è possibile con esami biochimici e/o strumentali, che sono positivi alla prima valutazione post-operatoria nel caso della persistenza e che invece sono negativi per un periodo variabile e si positivizzano durante il *follow-up* nel caso della recidiva. Inoltre, i pazienti con forme genetiche sindromiche, quali s. di von Hippel Lindau, s. delle neoplasie neuroendocrine multiple tipo 2, neurofibromatosi 1, sono a rischio di sviluppare altre espressioni tipiche della sindrome da cui sono affetti, come tumori renali, carcinoma midollare della tiroide o altre neoplasie.

Nelle LG americane recentemente pubblicate (2), è stata affrontata la gestione peri-operatoria di queste patologie, ma non la gestione a lungo termine: nonostante vi siano alcuni **fattori noti che aumentano il rischio di recidiva** (forme genetiche, nelle quali l'età di insorgenza è spesso più precoce rispetto alle forme sporadiche, con dimensioni maggiori della neoplasia, più frequentemente forme multiple o extra-surrenaliche), non vi sono chiari indici prognostici che possano essere usati per guidare la pratica clinica.

Per questi motivi sono state pubblicate queste LG (1), prodotte attraverso una revisione sistematica della letteratura dal 1980 al 2011 e dei dati presenti nel *database* multicentrico ENS@T (*European Network for the Study of Adrenal Tumours*). Le LG sono state sviluppate sulla base del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), che fornisce una scala di raccomandazioni (raccomandazione debole o forte) in base alla qualità dell'evidenza (da molto bassa a molto forte).

Queste sono state le tematiche analizzate:

- diagnosi di malignità;
- gestione peri-operatoria;
- durata del *follow-up*;
- metodi di monitoraggio;
- condizioni specifiche.

DIAGNOSI DI MALIGNITÀ

- I PPGL si definiscono maligni se sono presenti cellule cromaffini in siti dove sono normalmente assenti (linfonodi, osso, fegato e polmone).
- Non vi sono parametri clinici, biochimici e istologici che possano distinguere a priori le forme maligne da quelle benigne.
- Almeno il 10% dei feocromocitomi e dei paragangliomi di origine simpatica sono maligni, anche se la frequenza può variare a seconda del *background* genetico.
- Le forme maligne sono più frequentemente extra-surrenaliche (paragangliomi > feocromocitomi), si associano a elevati livelli di 3-metossi-tiramina (3MT) e sono più frequenti nei pazienti portatori delle mutazioni SDHB, FH e MDH2. In queste categorie di pazienti a rischio, non esistendo uno specifico marcatore biochimico, viene suggerito di effettuare uno studio di diagnostica per immagini: sebbene abbia costi elevati, la ¹⁸F-FDG-PET/TC si è dimostrata superiore alla scintigrafia con ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (mIBG) nell'individuare secondarismi, specialmente nei pazienti SDHB-mutati. La mIBG mantiene un ruolo significativo nell'individuare metastasi che possano essere trattate con ¹³¹I-mIBG.



Benedetta Zampetti (benedettazampetti@yahoo.it)
Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

- Il dosaggio di 3MT, sebbene non ampiamente disponibile, migliora l'accuratezza nella diagnosi delle forme maligne.

In conclusione, viene suggerito di **effettuare una ¹⁸F-FDG-PET/TC, se possibile nella fase pre-operatoria**, nei pazienti:

- con paragangliomi;
- con feocromocitomi e aumento dei livelli di 3MT plasmatici o urinari;
- portatori della mutazione SDHB.

GESTIONE PERI-OPERATORIA

Analisi genetica

- Più di un terzo dei pazienti con PPGL sono portatori di forme genetiche dovute a mutazioni nei geni di suscettibilità per PPGL.
- Il riscontro di una forma genetica ha una notevole importanza, sia per il paziente che per la famiglia.
- Gli autori raccomandano l'esecuzione dell'analisi genetica in tutti i pazienti affetti da PPGL, come già suggerito dalle LG dell'*Endocrine Society* (2).

Dall'analisi della letteratura e dei dati provenienti dal *database* ENS@T, il **rischio di nuovi eventi** è circa il **doppio nei pazienti con forme genetiche** rispetto alle forme sporadiche, mentre il **rischio di malignità è più alto nei portatori di mutazioni SDHB**.

Rivalutazione biochimica precoce post-operatoria

- Nei pazienti in cui erano elevate nel periodo pre-operatorio, viene raccomandato il **dosaggio delle metanefrina e normetanefrina** urinarie o plasmatiche (MN) e della 3MT **2-6 settimane dopo l'intervento**.
- La presenza nel post-operatorio di elevati valori di MN e/o 3MT suggerisce la presenza di persistenza di malattia; in questo caso sono necessari esami di *imaging* per confermare e localizzare la malattia.

Cromogranina A (CgA)

- Nei rari pazienti con PPGL e valori normali di MN e 3MT, viene suggerito il dosaggio di CgA. Questa situazione è rara: la maggior parte dei paragangliomi con normali valori di MN/3MT sono localizzati in testa e collo.
- Per valutare l'eventuale persistenza post-operatoria di malattia nei pazienti con valori pre-operatori normali di MN e 3MT ed elevati di CgA, viene suggerito il dosaggio di CgA 2-6 settimane dopo la chirurgia.

Rivalutazione strumentale precoce post-operatoria

La rivalutazione strumentale viene raccomandata **tre mesi dopo l'intervento nei pazienti**:

- con MN o 3MT elevati nel post-operatorio (suggestivi di resezione incompleta);
- con MN e 3MT normali nel pre-operatorio (dal momento che in questi casi lo *screening* strumentale è l'unico test valido per il *follow-up*);
- in cui MN e 3MT non siano stati misurati prima dell'intervento (potrebbero rientrare in entrambe le categorie di pazienti).

In tutti gli altri pazienti la rivalutazione strumentale non viene suggerita, ma può essere riconsiderata insieme alla rivalutazione biochimica in quei casi di sospetta resezione incompleta.

DURATA DEL FOLLOW-UP

Nonostante l'incidenza di nuovi eventi sia bassa (1 caso/100 persone/anno), più del 40% dei nuovi eventi sono forme maligne e nuovi eventi possono presentarsi dopo un periodo anche più lungo di 5 anni. La tabella mostra il rischio di recidive in relazione alle caratteristiche epidemiologiche dei pazienti e a quelle del tumore.

Rischio di nuovi eventi e numero di pazienti da studiare per riscontrare un nuovo evento nei 5 anni successivi alla chirurgia		
	Rischio % di nuovi eventi (IC 95%)	Numero di pazienti da studiare (IC 95%)
Totale dei pazienti	10 (8-14)	10 (7-13)
Localizzazione del tumore		
Feocromocitoma	8 (6-11)	12 (9-18)
Paragangliomi torace-addome-pelvi	18 (11-31)	5 (3-9)
Paragangliomi testa e collo	25 (11-57)	4 (2-9)
Età alla chirurgia		
≥ 20 anni	9 (7-12)	11 (8-15)
< 20 anni	27 (15-51)	4 (2-7)
Genotipo e fenotipo		
Malattia non sindromica/non genetica	7 (5-11)	13 (9-21)
Malattia sindromica/genetica	17 (12-24)	6 (4-9)
Dimensione del tumore		
< 150 mm	10 (7, 14)	10 (7, 14)
≥ 150 mm	26 (6, 100)	4 (1, 15)

I dati presenti in letteratura non permettono di identificare pazienti nei quali il *follow-up* possa essere interrotto con sicurezza. **Il rischio di nuovi eventi dovrebbe essere calcolato in maniera personalizzata** a seconda dell'età, delle dimensioni e della localizzazione della massa tumorale e dell'analisi genetica. Nessuna dimensione del tumore, per quanto piccola, consente di escludere con certezza il rischio di nuovi eventi. Viene pertanto suggerito un ***follow-up* di almeno 10 anni in tutti** i pazienti operati per un PPGL, per monitorare eventuali recidive locali o a distanza o nuovi tumori. Il *follow-up* dovrebbe essere proseguito **per tutta la vita nei pazienti ad alto rischio:**

- giovani, portatori di una forma geneticamente determinata;
- con tumore iniziale di grandi dimensioni;
- affetti da paraganglioma.

Viene suggerito un *follow-up* specifico nei pazienti con PPGL sindromici, che sono a rischio di nuovi eventi tumorali, di natura diversa dai PPGL.

METODI DI MONITORAGGIO

Screening biochimico

- Viene suggerito il **dosaggio annuale di MN e 3MT urinarie o plasmatiche**, per lo *screening* di eventuali recidive locali o metastatiche o di nuovi tumori. Non vi è evidenza che lo *screening* biochimico permetta una diagnosi più precoce di recidive o nuovi tumori, ma il dosaggio delle MN è largamente disponibile, semplice ed economico.
- Nell'ambito dello *screening* biochimico vi sono evidenze che la determinazione dei metaboliti plasmatici o urinari sia più sensibile del dosaggio di catecolamine o acido vanil-mandelico.
- Nei pazienti con PPGL, alti livelli di 3MT si associano a lesioni maligne.
- Viene raccomandato di **non effettuare lo screening biochimico nei pazienti esclusivamente ipertesi o con sintomi adrenergici**, data la scarsa sensibilità e specificità di questi segni e sintomi nel predire la possibile presenza di recidiva o nuovi tumori.
- Anche nei pazienti operati per un tumore non secernente, viene raccomandato di effettuare lo *screening* biochimico, data la possibilità di sviluppo di forme secernenti, specialmente in quelli con una forma ereditaria.

- Nei pazienti operati per PPGL e che nel pre-operatorio avevano valori elevati di CgA e normali di MN e 3MT, viene suggerito il dosaggio annuale di CgA; anche i pazienti portatori di mutazioni SDHB possono avere normali valori di MN ed elevati di CgA.

Screening strumentale

Nei pazienti con PPGL **non secernenti**, non essendovi marcatori biochimici specifici, viene suggerito uno *screening* strumentale periodico: per ridurre al minimo l'esposizione a radiazioni ionizzanti, viene suggerita l'esecuzione di **RM torace-addome-pelvi**. In assenza di dati specifici che possano suggerire la tempistica ottimale per la ripetizione di questi esami, viene suggerito un **intervallo arbitrario di 1-2 anni**.

CONDIZIONI SPECIFICHE

Gravidanza

- La gravidanza e il parto possano essere fattori scatenanti per lo sviluppo di nuovi eventi cardio-vascolari in pazienti con PPGL.
- Non è chiaro se la gravidanza possa influire sulla crescita tumorale o sul metabolismo delle catecolamine. Nelle pazienti operate di PPGL e che stiano programmando una gravidanza, si consiglia di effettuare uno *screening* per la ricerca di eventuali nuovi eventi.

Pazienti anziani e fragili

- Non viene raccomandato uno *screening* per la ricerca di nuovi eventi nei pazienti operati per PPGL e che abbiano una ridotta aspettativa di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al, on behalf of the Guideline Working Group. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol [2016, 174: G1-10](#).
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al & Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 1915-42](#).